

B8 7)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Februar 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/10127 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 333/08,
317/44, 311/16, 257/18, C07D 413/12, 271/06, 213/30,
211/46, A61K 31/18

BARNES, Christopher [DE/DE]; Aleestrasse 21, 65812
Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07594

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juli 2001 (03.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
100 37 146.9 29. Juli 2000 (29.07.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEDERSKI, Werner
[DE/DE]; Katzenellbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14,
64342 Seeheim-Jugenheim (DE). DORSCH, Dieter
[DE/DE]; Königsberger Str. 17A, 64372 Ober-Ramstadt
(DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Hügel-
strasse 1/1, 69469 Weinheim (DE). GLEITZ, Johannes
[DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).

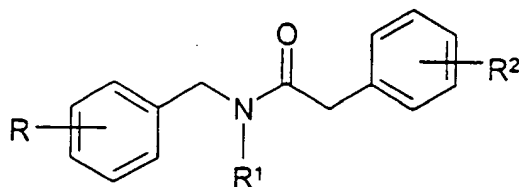
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ACETAMIDE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS INHIBITORS OF COAGULATION FACTORS XA
AND VIIA

(54) Bezeichnung: ACETAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAK-
TORS XA UND VIIA



(I)

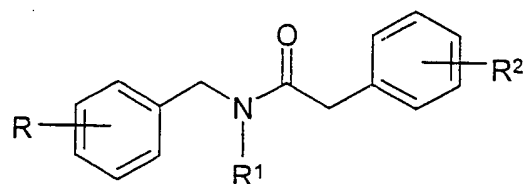
(57) Abstract: The invention relates to novel
compounds of formula (I) wherein R, R¹ and
R² have the designation cited in patent claim 1.
Said compounds are inhibitors of the coagulation
factors Xa and VIIa, and can be used to treat
thromboses, myocardial infarction, arteriosclerosis,
inflammation, apoplexy, angina pectoris, restenosis
after angioplasty, intermittent claudication, tumours,
tumour diseases and/or tumour metastases.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin R, R¹ und R² die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung
haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und VIIa und können zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt,
Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tu-
morerkrankungen und/oder Tumormetastasen eingesetzt werden.

WO 02/10127 A1

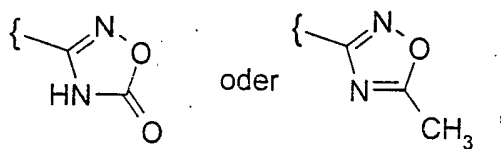
ACETAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XA UND VIIA

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



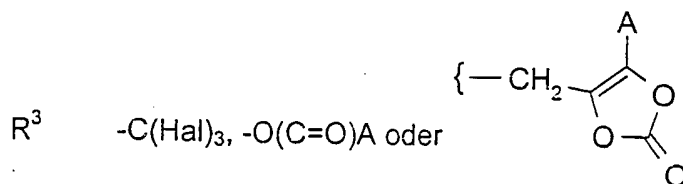
10 worin

R CH_2NH_2 , $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$,
 das auch einfach durch OH, $-\text{OCOOA}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$,
 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$,
 $-\text{CO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, $-\text{COO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, COOA , COSA , COOAr , COOAr'
 15 oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert
 sein kann,

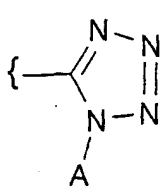


R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-
 25 Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-
 Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,

R² einfach durch $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NHA}$, CF_3 , COOA , CH_2NHA , CN oder
 OA substituiertes Phenyl,



Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA' ,
 35 NO_2 , CF_3 , CN , Hal , NHCOA , COOA , CONAA' , $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NAA}'$
 substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

- Ar' $-(CH_2)_n-Ar$,
- A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,
- 5 A' unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,
- 10 X $-(CH_2)_n-Y$,
- 15 Y COOA oder ,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 0 oder 1,
- n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
- 20 p 0, 1 oder 2
- bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

25

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

30

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

35

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und

können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

- 10 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.
- 15 Aromatische Heterocyklen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

- 20 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

25

- Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

30

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712 erfolgen.

35

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.

Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.

Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

5 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

10 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apo-
15 plexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller
20 Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und
25 koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin
30 Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis,
35 entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R Amidino bedeutet, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt;

und/oder

b) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Es bedeuten nachstehend:

Ac	Acetyl
BOC	tert.-Butoxycarbonyl
CBZ oder Z	Benzyloxycarbonyl
DAPECI	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid

	DMF	Dimethylformamid
	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
5	Me	Methyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	OBu	tert.-Butylester
	Oct	Octanoyl
	OMe	Methylester
10	OEt	Ethylester
	RT	Raumtemperatur
	THF	Tetrahydrofuran
	TFA	Trifluoressigsäure
15	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹, R², R³, Ar, Ar', A, A', Het, X, Y, n, m und p die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20 A bedeutet H oder Alkyl, wobei Alkyl unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch ist und hat 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

30 A bedeutet ganz besonders bevorzugt H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl oder Hexyl.

A bedeutet weiterhin z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cyclohexylmethyl.

35 A' bedeutet Alkyl, wobei Alkyl unverzweigt (linear) verzweigt oder cyclisch ist und hat 1 bis 10, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atome. A'

- bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.
- 5 A' bedeutet besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl oder Hexyl.
- 10 A' bedeutet weiterhin z.B. Cylopentyl oder Cyclohexyl.
A' bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl oder Hexyl.
- 15 Cyclisches Alkyl oder Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
- Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.
- 20 Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl.
Bevorzugte Substituenten für Phenyl oder Naphthyl sind z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, OH, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Acetamido, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, tert.-Butylsulfonamido, tert.-Butylaminosulfonyl, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Dimethylaminocarbonyl, Phenylaminocarbonyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl.
- 25 30 Ar bedeutet besonders bevorzugt z.B. unsubstituiertes Phenyl oder einfach durch SO₂NH₂, SO₂CH₃, Fluor oder Alkoxy, wie z.B. Methoxy, substituiertes Phenyl,.
- 35

Ar' bedeutet $-(CH_2)_n-Ar$, vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Benzyl.

5 Y bedeutet vorzugsweise z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder 1-Methyl-tetrazol-5-yl.

In X bedeutet n vorzugsweise z.B. 1 oder 2.

10 Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

25 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

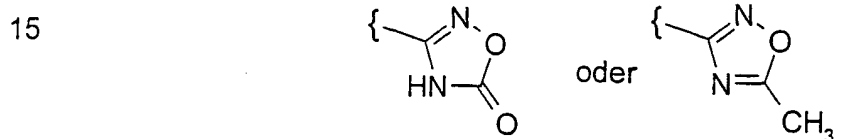
30 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder 35 -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-

- 5 Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.
- 10 Het bedeutet besonders bevorzugt z.B. Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, [2,1,3]-Benzothiadiazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Indolyl, 1-Methyl-piperidiny, Piperidiny oder Pyrrolidiny, ganz besonders bevorzugt ist Pyridyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl oder Piperidin-4-yl.
- 15 R bedeutet vorzugsweise z.B. Amidino, N-Methoxycarbonyl-amidino, N-Ethoxycarbonyl-amidino, N-(2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl)-amidino, N-Ethylthiocarbonyl-amidino, N-Benzoyloxycarbonyl-amidino, N-Phenoxy-carbonyl-amidino, N-(4-Fluorphenoxy-carbonyl)-amidino, N-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidin, N-[CH₃CO-O-CH(CH₃)-O-CO]-amidin = N-Acetoxyethoxycarbonyl-amidin, N-Ethoxycarbonyloxy-amidin, N-(N,N-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidino, N-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-oxycarbonyl]-amidino oder N-[(Pyridin-2-yl)-ethoxycarbonyl]-amidino. R steht vorzugsweise in meta-Stellung des Phenylrings.
- 20
- 25 R¹ bedeutet vorzugsweise z.B. Benzyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, Pentyl, Pent-3-yl, Cyclohexylmethyl, 4-Fluorbenzyl, Ethoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, (1-Methyl-tetrazol-5-yl)-ethyl, Methoxyethyl, Methoxymethyl oder Methoxybutyl.
- 30 R² bedeutet vorzugsweise z.B. einfach durch SO₂NH₂ oder SO₂Me substituiertes Phenyl.
- 35 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

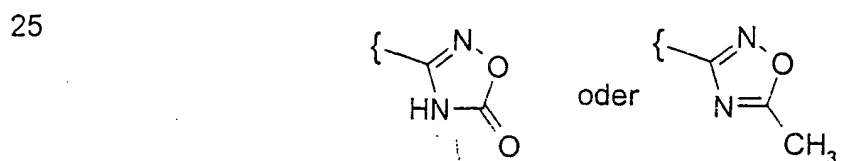
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



bedeutet;

20 in Ib R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

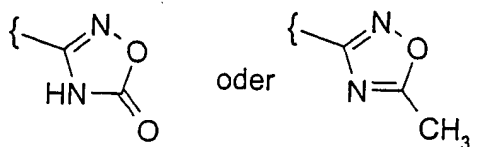


30 R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X bedeuten;

35 in Ic R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein

kann,

5



R¹

unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

10

R²

einfach durch SA, SOA, SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl bedeuten;

in Id

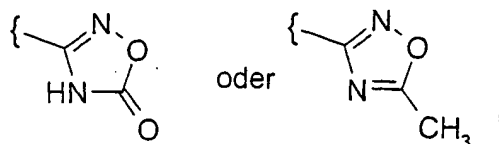
R

15

-NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -C(=NH)-NH₂, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂, COO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_mHet, COO-(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

20

25



R¹

unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

30

R²

einfach durch SA, SOA, SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³

-CCl₃ oder -O(C=O)A bedeuten;

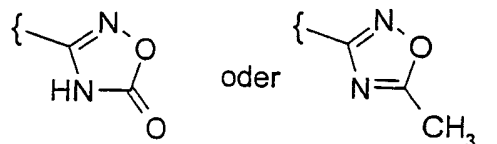
35

in le

R

-NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -C(=NH)-NH₂, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA,

OCOO(CH₂)_nN(A)₂, COO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_mHet,
COO-(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr,
COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine
konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein
kann,



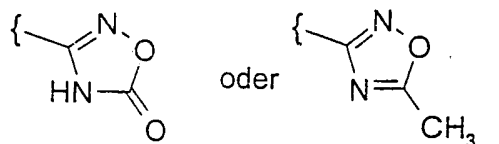
R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8
C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein
kann, Ar, Ar' oder X,

R² einfach durch SA, SOA, SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA,
CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

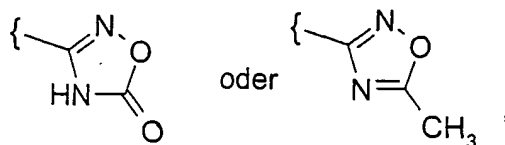
R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A

Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF₃, Hal
oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl
bedeuten;

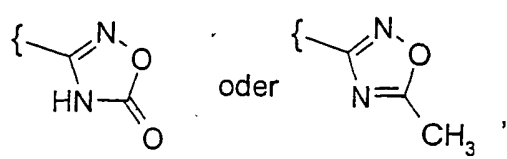
in If R -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -C(=NH)-NH₂, das
auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA,
OCOO(CH₂)_nN(A)₂, COO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_mHet,
COO-(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr,
COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine
konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein
kann,



- 5
10
15
20
- R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,
- R^2 einfach durch SA, SOA, SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA, CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,
- R^3 $-CCl_3$ oder $-O(C=O)A$
- Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl bedeuten;
- in lg R $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-CO-N=C(NH_2)_2$, $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, $OCOO(CH_2)_nN(A)_2$, $COO(CH_2)_nN(A)_2$, $OCOO(CH_2)_mHet$, $COO-(CH_2)_m-Het$, $CO-C(A)_2-R^3$, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

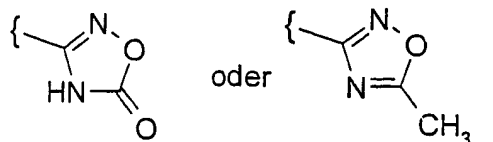


- 30
35
- R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,
- R^2 einfach durch SA, SOA, SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA, CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,
- R^3 $-CCl_3$ oder $-O(C=O)A$
- Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl

		A,A'	jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten;
5	in lh	R	-NH-C(=NH)-NH ₂ , -CO-N=C(NH ₂) ₂ , -C(=NH)-NH ₂ , das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH ₂) _n N(A) ₂ , COO(CH ₂) _n N(A) ₂ , OCOO(CH ₂) _m Het, COO-(CH ₂) _m -Het, CO-C(A) ₂ -R ³ , COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,
15			
20		R ¹	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH ₂ -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,
		R ²	einfach durch SA, SOA, SO ₂ A, SO ₂ NHA, CF ₃ , COOA, CH ₂ NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,
		R ³	-CCl ₃ oder -O(C=O)A
25		Ar	unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF ₃ , Hal oder SO ₂ NH ₂ substituiertes Phenyl,
		Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl
30		Het	einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen bedeuten,
35	in li	R	CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NHCOA oder CH ₂ NHCOOA, -C(=NH)-NH ₂ , das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH ₂) _n N(A) ₂ , COO(CH ₂) _n N(A) ₂ , OCOO(CH ₂) _m Het, COO-(CH ₂) _m -Het, CO-C(A) ₂ -R ³ , COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr,

COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

5



10

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

R² einfach durch SA, SOA, SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A

15

Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF₃, Hal oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl

20

Het einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

25

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von

30

an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

35

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

5

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an-
10 stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen,
15 worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

20 Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. wasserfeuchtes Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propion-
25 säure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° (Raumtemperatur) und 1-10 bar durchgeführt.

30 Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

35 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden

sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

5 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Um-
setzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des
10 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten
Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbeson-
dere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er um-
15 schließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero- cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen so- wie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxy- carbonyl- und vor allem Aral-
koxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Ben-
20 zoyl oder Toluyll; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxy- carbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyl- oxy- carbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbo- benzoyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Be-
vorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Ben-
25 zyl und Acetyl.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionel-
len Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit star-
ken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit an-
30 deren starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäu- ren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzli- chen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als
inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise
35 Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, fer-

5 ner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

10 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

15 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

30 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie

Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5

Eine SO_2NH_2 -Gruppe, z.B. in R^2 , wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1-10 Vol %).

10

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

15

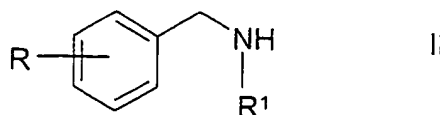
Zur Herstellung eines Amidins der Formel I (z.B. Ar = einfach durch $\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ substituiertes Phenyl) kann man an ein Nitril auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkylimidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

20

25

Die Herstellung der Vorstufen der Verbindungen der Formel I erfolgt z.B. durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II

30

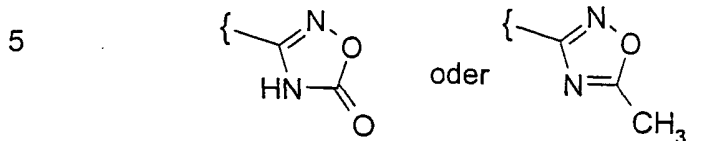


worin

35

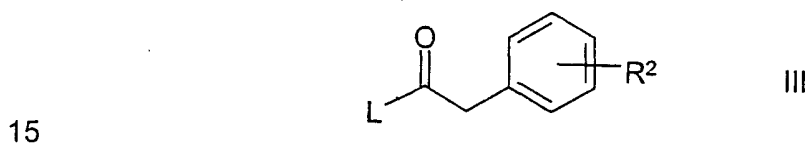
R CN, $-\text{CO-N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{NH-C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ oder $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$, das einfach durch OH, $-\text{OCOOA}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$,

-CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr'
 oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert ist,



bedeutet,

10 und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat
 mit Verbindungen der Formel III



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewan-
 delte OH-Gruppe bedeutet,
 und R² z.B. Br bedeutet.

20 In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder
 eine freie oder reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein akti-
 vierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (be-
 vorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevor-
 25 zugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung der Carbonsäurederivate der Formel III mit den Aminkom-
 ponenten der Formel II erfolgt in an sich bekannter Weise vorzugsweise in
 einem protischen oder aprotischen polaren oder unpolaren inerten organi-
 30 schen Lösungsmittel.

Die als Zwischenstufen verwendeten Verbindungen der Formel II bzw. III,
 sind zum Teil bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt
 werden.

35

Eine bevorzugte Variante besteht allerdings auch darin, daß man die Reaktionspartner direkt, ohne Zusatz eines Lösungsmittels, miteinander zur Reaktion bringt.

- 5 Bei den beschriebenen Umsetzungen ist es ebenfalls zweckmäßig, in Gegenwart einer Base oder mit einem Überschuß der basischen Komponente zu arbeiten. Als Basen eignen sich bevorzugt z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -alkoholate oder organische Basen wie Triethylamin oder Pyridin, die auch im Überschuß angewendet werden und
10 dann gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können.

- Als inerte Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, THF oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
15 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Nitrile wie Acetonitril; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat; Amide wie Phosphorsäurehexamethyltriamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlor-
20 methan, Chloroform, Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan oder Kohlenstoff-tetrachlorid; Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol. Weiterhin eignen sich Gemische dieser Lösungsmittel untereinander.

- Besonders geeignete Lösungsmittel sind Methanol, THF, Dimethoxyethan, Dioxan, Wasser oder daraus herstellbare Gemische. Als Reaktionstemperatur sind beispielsweise Temperaturen zwischen 20° und dem Siedepunkt des Lösungsmittels geeignet. Die Reaktionszeiten liegen zwischen
25 5 Min. und 30 Std. Es ist zweckmäßig, bei der Reaktion einen Säurefänger einzusetzen. Hierzu eignen sich jegliche Arten von Basen, die die Reaktion selbst nicht stören. Besonders geeignet ist jedoch die Verwendung von
30 anorganischen Basen wie Kaliumcarbonat oder von organischen Basen wie Triethylamin oder Pyridin.

- Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°
35 verseift werden.

Die bei der Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III erhaltenen Produkte werden anschließend z.B. durch Umsetzung in einer Suzuki-Reaktion mit den entsprechenden Boronsäurederivaten zu den Biphenylvorstufen weiter umgesetzt. Man führt die Suzuki-Reaktion zweckmäßig Palladium-vermittelt durch, bevorzugt durch Zugabe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{Pd}(\text{II})\text{Cl}_2\text{dppf}$, in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch z.B. DMF bei Temperaturen zwischen 0° und 150° , vorzugsweise zwischen 60° und 120° . Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen. Die Boronsäurederivate können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden oder sind kommerziell erhältlich. Die Reaktionen können in Analogie zu den in Suzuki et al., J. Am. Chem. Soc. **1989**, *111*, 314ff. und in Suzuki et al. Chem. Rev. **1995**, *95*, 2457ff. angegebenen Methoden durchgeführt werden.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefel-

säure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

10 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

15 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

25 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

10 Gegenstand der Erfindung sind somit auch pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 5 bis 6 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.
20 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder.
25 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-
30 substanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

35 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 2 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arte-

riosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens

5 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

20 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
25 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

Herstellung von Edukten der Formel II

30 Vorstufen der n-Propylreihe

1.1

35 Eine Lösung von 4,6 ml n-Propylamin in 100 ml THF wird mit 10,0 ml Triethylamin versetzt. Anschließend wird 8,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Nach 4 h Rühren wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält 5,58 g N-Propyl-2,2,2-trifluoracetamid ("AA") als gelbes Öl, EI 155.

1.2

5 Eine Lösung von 5,0 g "AA" in 200 ml DMF wird mit 13,0 g Cäsiumcarbonat versetzt und 0,5 h bei RT gerührt. Anschließend werden 10,0 g 3-[3-Brommethyl)-phenyl]-5-methyl-1,2,4-oxadiazol ("AB") zugetropft und 18 h nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 9,32 g 2,2,2-Trifluoro-N-propyl-N-{3-[5-methyl-(1,2,4-oxadiazol)-3-yl]-benzyl}-acetamid ("AC") als gelbes Öl, FAB 328.

10 1.3

Eine Lösung von 8,5 g "AC" in 300 ml Methanol wird mit 1,9 g Lithiumhydroxid und 15 ml Wasser versetzt und 2,5 Stunden nachgerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 4,51 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-propyl-amin ("AD") als gelbes Öl, FAB 232.

15

Vorstufen der Phenylreihe

1.4

20 Analog Beispiel 1.1 erhält man aus 5,0 ml Anilin 10,25 g N-Phenyl-2,2,2-trifluoracetamid ("BA"), FAB 190.

1.5

25 Analog Beispiel 1.2 erhält man aus 6,0 g "BA" 9,37 g 2,2,2-Trifluoro-N-phenyl-N-{3-[5-methyl-(1,2,4-oxadiazol)-3-yl]-benzyl}-acetamid ("BB"), FAB 362.

1.6

30 Analog Beispiel 1.3 erhält man aus 9,5 g "BB" 6,61 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-phenyl-amin ("BC"), F. 75-76°, FAB 266.

Beispiel 2

2.1

35 Eine Lösung von 1,31 g "AD", 1,22 g 4-Bromphenylessigsäure, 1,09 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 0,76 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0,62 ml 4-Methylmorpholin in 40 ml DMF wird 6

Stunden bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,33 g *N*-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-*N*-propyl-2-(4-bromphenyl)-acetamid ("AE"), EI 427/429.

5 2.2

Analog Beispiel 2.1 erhält man aus 1,5 g "BC" 2,23 N-[3-(5-Methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-N-phenyl-2-(4-bromphenyl)-acetamid ("BD"),
EI 427/429.

10 Beispiel 3

3.1

15 Eine Lösung von 1,0 g "AE" in 60 ml Ethylenglycoldimethylether wird nacheinander unter N₂-Atmosphäre mit 1,5 g 2-(tert.-Butylaminosulfonyl)-phenylboronsäure, 12 ml 2M-Natriumcarbonatlösung und 0,12 g PdCl₂(dppf) versetzt und 2 h bei 85° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,3 g *N*-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-*N*-propyl-2-(2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid ("CA"), F. 132-133°, FAB 561.

2.0

3.2

25 Eine Lösung von 0,5 g "CA" in 30 ml Methanol wird mit 0,5 ml Essigsäure versetzt und nach Zugabe von 2,5 g Raney-Nickel unter Wasserstoff-Atmosphäre 18 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 0,46 g *N*-3-Amidino-benzyl-*N*-propyl-2-(2'-tert.-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid ("CB"), FAB 521.

3.3

30 Eine Lösung von 0,35 g "CB" in 3,5 ml TFA und 0,35 ml Anisol wird 16 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,26 g *N*-3-Amidino-benzyl-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid, FAB 465.

Affinität zu Rezeptoren:

IC ₅₀ -Werte [nM/Liter]	IC ₅₀ (Faktor Xa, human) = 2000.0
	IC ₅₀ (TF/VIIa) = 900.0

Analog den Beispielen 1, 2 und 3.1 – 3.3 erhält man nachstehende Verbindungen

5 *N*-(3-Amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-Amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
15 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
FAB 499.

Affinität zu Rezeptoren:

20	IC ₅₀ -Werte [nM/Liter]	IC ₅₀ (Faktor Xa, human) = 2000.0
		IC ₅₀ (TF/VIIa) = 1500.0

Beispiel 4

25 4.1

Analog Beispiel 3.1 erhält man aus 1,0 g "AE" 1,0 g *N*-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-*N*-propyl-2-(2'-methylsulfanyl-biphenyl-4-yl)-acetamid ("DA"), EI 471.

30 4.2

0,9 g "DA" und 1,5 g Natriumperborat-trihydrat werden in 25 ml Essigsäure suspendiert und 48 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,51 g *N*-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-*N*-propyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid ("DB"), EI 503.

35

4.3

Analog Beispiel 3.2 erhält man aus 0,45 g "DB" 0,37 g
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid, FAB 464.

- 5 Affinität zu Rezeptoren:
 IC_{50} -Werte [nM/Liter] IC_{50} (Faktor Xa, human) = 1000.0
 IC_{50} (TF/VIIa) = 700.0

Analog erhält man nachstehende Verbindungen

- 10 *N*-(3-Amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 15 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 20 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid,
 25 *N*-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 30 acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-
 acetamid, FAB 498.
 Affinität zu Rezeptoren:
 IC_{50} -Werte [nM/Liter] IC_{50} (Faktor Xa, human) = 550.0
 35 IC_{50} (TF/VIIa) = 650.0

Beispiel 5

Die in diesem Beispiel beschriebenen Umsetzungen erfolgen analog der Arbeitsvorschrift von S.M. Rahmathullah et al. in *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3994-4000. Die entsprechenden Säurechloride werden zunächst zu den 4-Nitrophenylcarbonat-Verbindungen derivatisiert, die dann mit den Amidinoverbindungen weiter umgesetzt werden.

Ausgehend von Chlorameisensäuremethylester und Umsetzung der nachstehenden "Amidino-Verbindungen"

N-(3-Amidino-benzyl)-benzyl-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-Amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

erhält man

N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
15 *N*-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-Methoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

Ausgehend von Chlorameisensäure-thioethylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" hält man

- 25 *N*-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
30 *N*-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.
15

Ausgehend von Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

- N*-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
25 *N*-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
30 *N*-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.
- 10 Ausgehend von Chlorameisensäure-benzylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man
- N*-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
15 *N*-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
25 *N*-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
30 *N*-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Benzyloxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

5 Ausgehend von Chlorameisensäure-phenylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

10 *N*-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

15 *N*-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

20 *N*-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

25 *N*-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

30 *N*-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-Phenoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

35 Ausgehend von Chlorameisensäure-4-fluorphenylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

- N*-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
15 *N*-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
25 *N*-(3-*N*-(4-Fluorphenoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

Ausgehend von Chlorameisensäure-thio-4-methoxyphenylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

- 30 *N*-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
15 *N*-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-(4-Methoxyphenyl-thiocarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

Durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" mit 1-Acetoxyethyl-4-nitrophenylcarbonat erhält man

- 25 *N*-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
30 *N*-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

15

Beispiel 6

Die Umsetzung erfolgt analog S.M. Rahmathullah et al. in *J. Med. Chem.* 1999, 42, 3994-4000.

20

Durch Umsetzung von Chlorameisensäureethylester und der nachstehenden "N-Hydroxy-amidino-Verbindungen"

- N*-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
25 *N*-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
30 *N*-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Hydroxy-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
15 erhält man

- N*-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
25 *N*-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
30 *N*-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-Ethoxycarbonyloxy-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

10 Beispiel 7

Analog Beispiel 5 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- N*-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
15 *N*-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
25 *N*-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
30 *N*-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
35 *N*-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N,N*-Diethylaminoethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

5

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

10

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

15

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

20

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

25

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

30

N-(3-*N*-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-propyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

35

N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-methyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

- N*-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-ethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isopropyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
5 *N*-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-isobutyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
10 *N*-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-pentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-sec.-butyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexylmethyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
15 *N*-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-cyclopentyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
20 *N*-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-benzyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
N-(3-*N*-(Pyridin-2-yl-ethoxycarbonyl)-amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid.

Beispiel 8

25 Durch Reaktion von 2,2,2-Trifluoracetamid mit Bromessigsäureethylester analog 1.1 und weiterer Umsetzung analog 1.2, 1.3, 3.1, 3.2 und 3.3 erhält man *N*-(3-Amidino-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-ethoxycarbonylmethyl-acetamid.

30 Analog erhält man durch Umsetzung mit Brompropionsäuremethylester die Verbindung *N*-(3-Amidino-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-methoxycarbonylethyl-acetamid.

35

Beispiel 9

Herstellung von *N*-(3-Amidino-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-(1-methyl-tetrazol-5-ylethyl)-acetamid ("GA"):

5

Analog den vorstehenden Beispielen erhält man durch Verwendung von 3-Brom-propionitril die Verbindung *N*-(3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-(2-cyanethyl)-acetamid.

10

Die Umwandlung der Cyangruppe in die 1H-Tetrazol-5-ylgruppe erfolgt nach üblichen Verfahren durch Umsetzung mit Natriumazid oder Trimethylsilylazid. Man erhält *N*-(3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-(2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)-acetamid.

15

Durch Methylierung mit Methyljodid und anschließender Hydrierung in Methanol/Essigsäure unter Raney-Nickel-Katalyse erhält man nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung die Verbindung "GA".

Analog erhält man ausgehend von

20

2-Methoxyethylbromid,
1-Bromdimethylether und
4-Methoxybutylbromid

25

die nachstehenden Verbindungen

N-(3-Amidino-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-methoxyethyl-acetamid,

30

N-(3-Amidino-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-methoxymethyl-acetamid,

N-(3-Amidino-benzyl)-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-*N*-methoxybutyl-acetamid.

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

25

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

30
35

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

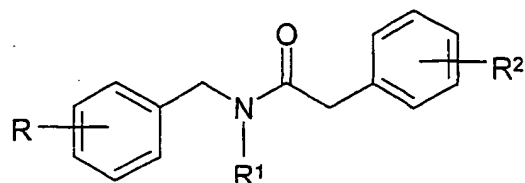
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



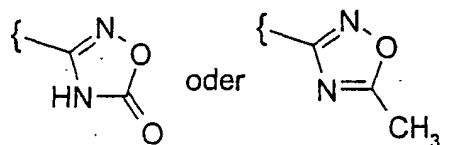
10

worin

R CH₂NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -NH-C(=NH)-NH₂ oder
 -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 -OCOO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-Het,
 -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³, COOA,
 COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle
 Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15

20



25

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20
 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O-
 oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,

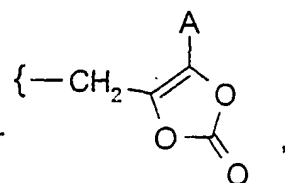
30

R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA,
 CN oder OA substituiertes Phenyl,

35

R³

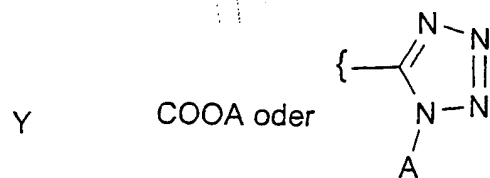
-C(Hal)₃, -O(C=O)A oder



35

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
 OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA',
 S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

- Ar' $-(CH_2)_n-Ar$,
 A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,
 5 A' unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,
 10 X $-(CH_2)_n-Y$,



- Hal F, Cl, Br oder I,
 m 0 oder 1,
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
 20 p 0, 1 oder 2

bedeuten,

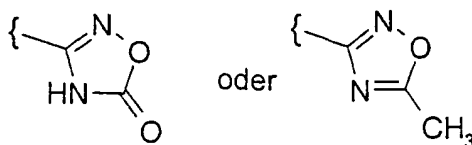
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

25

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

- R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

30



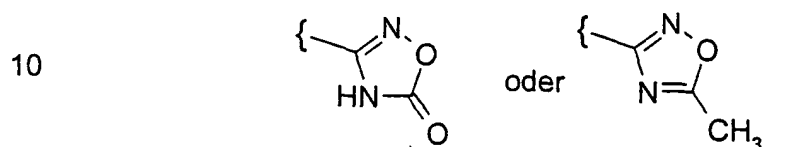
35

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

5 R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



15 R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X

bedeuten,

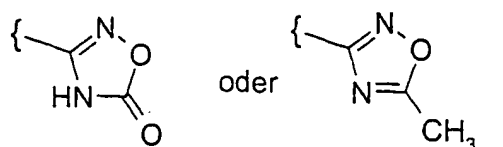
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

20

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

25 R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

30



35 R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

R² einfach durch SA, SOA, SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl

35

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

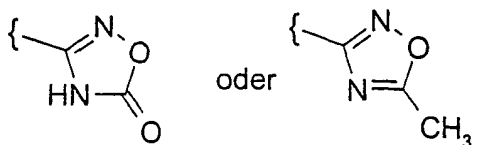
5. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

5

R $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂, COO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_mHet, COO-(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

10

15



R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

20

R² einfach durch SA, SOA, SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A

25

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

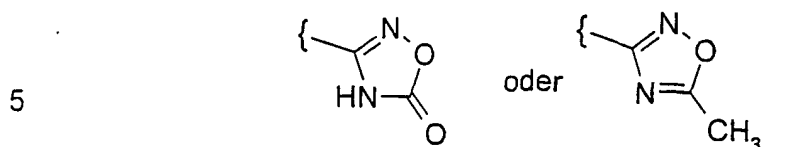
6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

30

R $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂, COO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_mHet, COO-(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine kon-

35

ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

10 R^2 einfach durch SA, SOA, SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA, CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,

R^3 $-CCl_3$ oder $-O(C=O)A$

15 Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

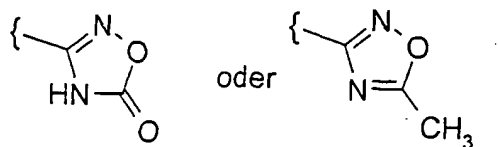
20

7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-CO-N=C(NH_2)_2$, $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, $OCOO(CH_2)_nN(A)_2$, $COO(CH_2)_nN(A)_2$, $OCOO(CH_2)_mHet$, $COO-(CH_2)_m-Het$, $CO-C(A)_2-R^3$, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

25

30



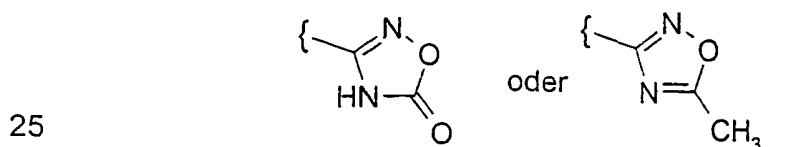
35

R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

- 5 R^2 einfach durch SA, SOA, SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA, CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,
- R^3 $-CCl_3$ oder $-O(C=O)A$
- Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl
- bedeuten,
- 10 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

- 15 R $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-CO-N=C(NH_2)_2$, $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, $OCOO(CH_2)_nN(A)_2$, $COO(CH_2)_nN(A)_2$, $OCOO(CH_2)_mHet$, $COO-(CH_2)_m-Het$, $CO-C(A)_2-R^3$, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine kon-
- 20 ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

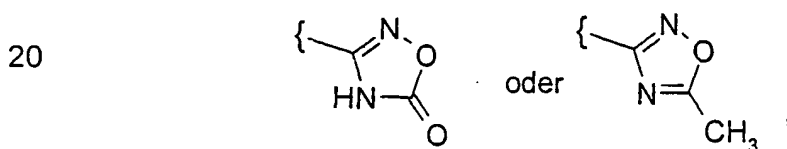


- R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,
- 30 R^2 einfach durch SA, SOA, SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA, CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,
- R^3 $-CCl_3$ oder $-O(C=O)A$
- Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
- 35

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl
 A,A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen
 5 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

10 9. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -C(=NH)-NH₂, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂, COO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_mHet, COO-(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

25 R² einfach durch SA, SOA, SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A

30 Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF₃, Hal oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl

35 Het einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen

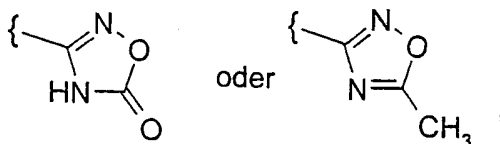
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

5 10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R CH_2NH_2 , CH_2NHCOA oder CH_2NHCOOA ,
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, das auch einfach mit OH, O-COA, O-COAr,
 OCOOA, $\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{A})_2$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{A})_2$,
 10 $\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$, $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}$, $\text{CO}-\text{C}(\text{A})_2-\text{R}^3$, COOA,
 COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder
 durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert
 sein kann,

15



20

R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-
 Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann,
 Ar, Ar' oder X,

R^2 einfach durch SA, SOA, SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA,
 CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,

25

R^3 $-\text{CCl}_3$ oder $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{A}$

Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder
 SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor
 substituiertes Benzyl

30

Het einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocy-
 clus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

35

11. Verbindungen gemäß Anspruch 1

- 5 a) *N*-(3-Amidinobenzyl)-*N*-propyl-2-(2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
 b) *N*-(3-Amidinobenzyl)-*N*-propyl-2-(2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,
 c) *N*-(3-Amidino-benzyl)-*N*-phenyl-2-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid,

10

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R Amidino bedeutet, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

15

- a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

20

und/oder

- b) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25

13. Verbindungen der Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 11 sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

14. Arzneimittel nach Anspruch 13 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

30

15. Arzneimittel nach Anspruch 13 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

35

16. Arzneimittel nach Anspruch 13, 14 oder 15 zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen,

Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

- 5 17. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 13 bis 16 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
- 10 18. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte 1st Application No
PCT/EP 01/07594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C333/08 C07C317/44 C07C311/16 C07C257/18 C07D413/12
C07D271/06 C07D213/30 C07D211/46 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 57096 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 11 November 1999 (1999-11-11) the whole document	1-18
P,A	WO 00 71508 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) Beispiele claims 1-10	1-18
P,A	WO 00 71509 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) Beispiele claims 1-10	1-18
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2001

Date of mailing of the international search report

19/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 01/07594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>WO 01 68605 A (PARLOW JOHN J ; PHARMACIA CORP (US); SOUTH MICHAEL S (US)) 20 September 2001 (2001-09-20) Beispiele claim 1; table 2</p> <p>-----</p>	1-18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07594

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9957096	A	11-11-1999	DE 19819548 A1	04-11-1999
			AU 3815499 A	23-11-1999
			BR 9910021 A	26-12-2000
			CN 1299343 T	13-06-2001
			WO 9957096 A1	11-11-1999
			EP 1076643 A1	21-02-2001
			HU 0102220 A2	28-10-2001
			NO 20005435 A	27-10-2000
			PL 343598 A1	27-08-2001
WO 0071508	A	30-11-2000	AU 5041300 A	12-12-2000
			AU 5283800 A	12-12-2000
			AU 5723500 A	12-12-2000
			WO 0071510 A2	30-11-2000
			WO 0071511 A2	30-11-2000
			WO 0071508 A2	30-11-2000
WO 0071509	A	30-11-2000	AU 5158100 A	12-12-2000
			AU 5283700 A	12-12-2000
			WO 0071509 A1	30-11-2000
			WO 0071512 A1	30-11-2000
WO 0168605	A	20-09-2001	WO 0168605 A1	20-09-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07594

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C333/08 C07C317/44 C07C311/16 C07C257/18 C07D413/12
C07D271/06 C07D213/30 C07D211/46 A61K31/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 57096 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 11. November 1999 (1999-11-11) das ganze Dokument	1-18
P, A	WO 00 71508 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Beispiele Ansprüche 1-10	1-18
P, A	WO 00 71509 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Beispiele Ansprüche 1-10	1-18
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. November 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/11/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07594

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	<p>WO 01 68605 A (PARLOW JOHN J ;PHARMACIA CORP (US); SOUTH MICHAEL S (US)) 20. September 2001 (2001-09-20) Beispiele Anspruch 1; Tabelle 2</p>	1-18

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07594

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9957096	A	11-11-1999	DE 19819548 A1	04-11-1999
			AU 3815499 A	23-11-1999
			BR 9910021 A	26-12-2000
			CN 1299343 T	13-06-2001
			WO 9957096 A1	11-11-1999
			EP 1076643 A1	21-02-2001
			HU 0102220 A2	28-10-2001
			NO 20005435 A	27-10-2000
			PL 343598 A1	27-08-2001
WO 0071508	A	30-11-2000	AU 5041300 A	12-12-2000
			AU 5283800 A	12-12-2000
			AU 5723500 A	12-12-2000
			WO 0071510 A2	30-11-2000
			WO 0071511 A2	30-11-2000
			WO 0071508 A2	30-11-2000
WO 0071509	A	30-11-2000	AU 5158100 A	12-12-2000
			AU 5283700 A	12-12-2000
			WO 0071509 A1	30-11-2000
			WO 0071512 A1	30-11-2000
WO 0168605	A	20-09-2001	WO 0168605 A1	20-09-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)